

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BY

(11)Publication number : 08-059485

(43)Date of publication of application : 05.03.1996

(51)Int.CI. A61K 31/80
A61K 31/28

(21)Application number : 06-201616 (71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(22)Date of filing : 26.08.1994 (72)Inventor : SAWAI KIICHI

MITANI TAKAHIKO
NINOMIYA NAOHISA
ISHIWATARI YOSHIRO

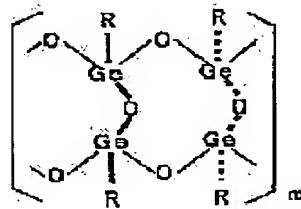
(54) MAILLARD REACTION INHIBITOR CONSISTING MAINLY OF 3 -OXYGERMYLPROPIONIC ACID COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a Maillard reaction inhibitor having excellent Maillard reaction inhibitory activity, thus useful as a therapeutic agent for diabetes and diabetic complications caused by Maillard reaction, containing, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer.

CONSTITUTION: This Maillard reaction inhibitor contains, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer of the formula (R is $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; (m) is the weight-average polymerization degree reduced from the weight-average molecular weight of propagermanium propyl ester, being 137 ± 84) with the minimum constituent unit of (01/2)

$3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and the experimental formula of $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$. It is preferable that the dose of this inhibitor be 1-1500mg and 150mg/day for the oral administration for an adult with a body weight of 50 kg.



*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

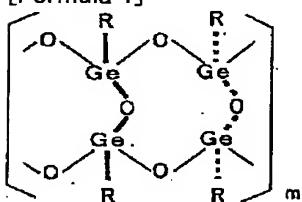
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
 2. **** shows the word which can not be translated.
 3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

Claim(s)

[Claim 1] The Maillard-reaction inhibitor which makes a principal component the 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by the spacial configuration below.

[Formula 1]



($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of PUROPA germanium propyl ester, and the inside R of a formula shows 137 ± 84 [an average $137 \pm$ standard error (3 ± 1)]

Minimum configuration unit (O1/2) 3GeCH₂CH₂COOH empirical formula C₆H₁₀germanium 207.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

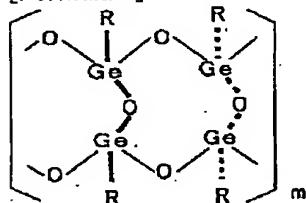
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to the Maillard-reaction inhibitor which makes a principal component the 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by the spacial configuration below.

[0002]

[Formula 2]



(-CH₂CH₂COOH and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of PUROPA germanium propyl ester, and the inside R of a formula shows 137**84 [an average 137** standard error (3**)])

Minimum configuration unit (O1/2) 3GeCH₂CH₂COOH empirical formula C₆H₁₀germanium 2O7. [0003] desirable — the aforementioned compound — the saccharide as operation activation stabilization support, or the SERURO sirloin system macromolecule nature matter — it has the gestalt for medication which becomes things from hydroxypropylcellulose, and it is the operation activation constituent characterized by including 0.005 — 50 % of the weight for operation activation stabilization support to 0.005 — 5 % of the weight of 3-oxy-gel mill propionic acids, and a Maillard-reaction inhibitor is started

[0004]

[Description of the Prior Art] Since it has complicated polymerization nature and has a busy use, a 3-oxy-gel mill propionic acid is a compound which attracts attention extremely from the field of pharmacological activity in recent years, and the operation as a medicine for anti-cataract etc. is reported. (The patent public notice Showa 63 62492 issues)

Moreover, carboxy ethyl germanium SESUOKISAIDO is known as germanium132 for many years, and the 12 member ring structure is reported. [J. Am. Chem. Soc. 98 (25) 8287(1976 years)] and time of shelf life were bad in activity differing for every synthetic lot, and these compounds had the trouble of activity falling by operation of pharmacy etc.

[0005] the result which this invention person etc. advanced tablet examination that maintenance of the pharmacological activity of original of a 3-oxy-gel mill propionic acid and stable pharmacological activity should be maintained, and also examined the operation activity situation after living body ingestion — various kinds of matter as a stabilizing agent of a 3-oxy-gel mill propionic acid — discovery (the patent public presentation Showa 61 65819 issues) — the activity reinforcement matter by the saccharide is also found out especially (patent public presentation Showa 60 year 190714 No.)

[0006]

[The trouble which invention tends to approve] About carboxy ethyl germanium

SESUOKISAIDO, it is J.Am.Chem.Soc.98 (25) 8287 (1976 years). Structure is specified. Patent public notice Showa 57 year 53800 Although the possibility of various matter existence was indicated by the number about the 3-oxy-gel mill propionic-acid system compound, about these matter, there were all above troubles.

[0007] the compound indicated [57 years of patent public notice Showa] by No. 53800 that this invention person should solve many problems on the activity by difference of such synthetic operation of a 3-oxy-gel mill propionic acid and physicochemical operation -- beginning -- various kinds -- as a result of catching up about a well-known compound group, existence of the matter which has various kinds of spacial configurations was checked. Moreover, as a result of screening the medicinal action according to a spacial configuration, discovery, among these a medicine with the highest activity are offered for several sorts of spacial configuration objects (second-w-c) existing in the compound this invention persons considered until now that it was expressed with $[(O1/2)3GeCH_2CH_2COOH]_n$, and activity having a difference.

[0008]

[The means and operation] for solving a trouble this invention has a physicochemical quality given in Table 1-2. (Indicating the front Naka this invention matter as 8 member nature SK818, Table 1 shows the lattice constant which Table 2 asked for the determination-of-molecular-weight result by the light scattering measurement by powder X-ray diffraction, and Table 3 shows physical-properties comparison data with a known germanium compound (12 member nature germanium 132).)

[0009]

[Table 1]

SK-818 の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエスナル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (M_w)		
平均値 (\bar{X})	1.16×10^4	9.29×10^4
標準偏差 (3σ)	$\pm 0.71 \times 10^4$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(C_6H_{12}GeO_{2n})_n$	$(C_6H_5GeO_{2n})_n$
重量平均屈合度 (n)*	548 ± 337	548 ± 337

*n はSK-818の最小構成単位を

$(O_{1/2})_3GeCH_2CH_2COOH$ とした場合の数値

[0010]

[Table 2]

chemical formula**	$C_6H_5GeO_{2n}$
formula weight **	169.66
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 **
z	4 **
density (gcm ⁻³)	2.23 **

- ① SK-818の最小繰り返し単位を
(O_{1/2})_n, GeCH₂CH₂COOHとして表示
- ② 格子定数より算出
- ③ 格子定数及び測定した密度より算出
- ④ 浮遊法にて測定

[0011]

[Table 3]

— 物性比較 —

SK-818	Ge-132
① H=3.02%, C=21.10%	H=3.01%, C=21.15%
② $\lambda_{\text{max}} = 182.6\text{nm}$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 3.73$ 1695cm^{-1} , 1435cm^{-1} , 1255cm^{-1} , 890cm^{-1} , 806cm^{-1}	$\lambda_{\text{max}} = 182.6\text{nm}$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 3.75$ 1890cm^{-1} , 1410cm^{-1} , 1240cm^{-1} , 905cm^{-1} , 790cm^{-1} , 730cm^{-1}
④ 466cm^{-1}	449cm^{-1}
⑤ $2\theta = 6.5^\circ$, 11.5° , 13.7° , 21.0° 22.3°	$2\theta = 7.6^\circ$, 15.5° , 19.2° , 20.6° 22.0° , 26.0°
⑥ $\delta \text{ppm} : 2.89(2\text{H}, t, J=7.8, \text{Ge}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ (D ₂ O) 1.61(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)	$\delta \text{ppm} : 2.89(2\text{H}, t, J=7.8, \text{Ge}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ (D ₂ O) 1.61(2H, t, J=7.8, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)
⑦ $\delta \text{ppm} :$ 181.87 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII) 28.24, 29.79, 30.86 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII) 18.36, 18.95, 18.41 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII)	$\delta \text{ppm} :$ 181.30 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII) 28.43 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII) 15.68 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOII)
⑧ ピーク固点 252°C $\Delta H = 48.4\text{kcal}/\text{mg}$	ピーク固点 189°C, 282°C $\Delta H = 46.8\text{kcal}/\text{mg}$
⑨ 鈍状結晶	角柱形
1.57%	1.17%

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥¹H NMRスペクトル(液体)⑦¹³C NMR(固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

[0012] When actually medicating Homo sapiens with the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention, it is desirable to be used as an operation activation constituent prepared to 0.005 – 5 % of the weight in this invention matter so that 0.005 – 50 % of the weight might be included for operation activation stabilization support, and it is provided as a Maillard-reaction inhibitor.

[0013] as operation activation stabilization support — a saccharide — hydroxypropylcellulose is used as cellulose system macromolecule nature matter, and a lactose, cane sugar, and dextrans are used for things for albumin etc. as nature nature macromolecule nature matter Furthermore, the high medicines (they are anticancer agents, if it is viral hepatitis, an antivirotic is an allergic disease and an antiallergic agent is cancer) of the direct curative effect currently generally used for these can also be tablet[mixed]-ized, the toxicity of the high medicines of a direct curative effect is mitigated in this case, and an effective curative effect can be expected.

[0014] (A pharmaceutical form and dose) Although the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention can also use the usual formulation, also let it be enteric nature according to a property with the medicine to blend. In addition, as dose in the case of medicating Homo sapiens, although it is dependent on the age of a pharmaceutical form and a patient etc., this invention medicine is within the limits of 1-1500mg, and its day is desirable [in 150mg /] in the internal use to an adult (weight of 50kg).

[0015]

[Example] The example of manufacture of this invention matter, the example of an effect-of-a-medicine pharmacological test, and the example of a tablet are raised to below, and this invention is explained still in detail.

[0016] 3-TORIKURORO gel mill propionic acid of 252g of examples of manufacture (one mol) is dissolved into 2l. of ethyl alcohol, and 1.5l. of water is added over several hours, keeping this ***** at 20 degrees C. After leaving it one whole day and night, the crystal was separated by suction filtration and the 3-oxy-gel mill propionic-acid polymer was obtained at 90% of yield by washing and carrying out reduced pressure drying with an acetone. Molecular weight was calculated by the light scattering measurement, and the obtained this invention compound was calculated for the lattice constant by measurement and powder X-ray diffraction. The result was as being shown in Tables 1-2.

[0017] To the example hydroxypropylcellulose 1 of constituent manufacture, ethanol was kneaded for this invention matter 2 as a wetting agent, and after [dryness] powder or the granular constituent was obtained at the temperature of 50 degrees C or less.

[0018] The compressed tablet was adjusted by the below example tablet prescription of a tablet.

3-oxy-gel mill propionic-acid polymer . 10.0 Milk Sugar 159.2 CMC-Na 8.0 Light anhydrous silicic acid 2.0 Magnesium stearate 1.8 180.0mg. [0019] The example 1 (comparison usefulness with the known matter of this invention matter) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

a) The purpose The operation to the antibody-production ability of the cancer-bearing mouse of this invention compound is compared with well-known Carboxyethylgelmanium sesquioxide (germanium132).

[0020] b) Operation 7 Week-old BALB/c To a system mouse Sarcoma-180 cell 2x106 The hypodermically transplant of the individual is carried out and they will be this invention compound and germanium132 from the nine-day back of a transplant 0.3, 1, 3, and 10 By and the 30mg/kg/day dosage Continuous administration was carried out for five days. It is a sheep erythrocyte to the last medication next day. (SRBC) 2x108 Intravenous-injection sensitization of the individual is carried out, and it is sensitization. A spleen is extracted four days after and it is ** in splenic cells. SRBC macroglobulin-PFC The number was measured.

[0021] c) The test result to the antibody-production ability of this invention compound and germanium132 was shown in a result and the consideration table 4. This invention compound 0.3mg/kg It fell by cancer-bearing above. The PFC number was reinforced intentionally and it became the maximum by kg in 1-3mg / . 10mg/kg up to -- significant potentiation was accepted In germanium132 The operation significant in 30mg/kg was accepted, and it was a request. As mentioned above, this invention compound is it usefulness to reinforce the antibody-production ability which fell by cancer-bearing, and to compare with germanium132 which is the known matter. It is thought that it is high about 100 times.

[0022]

[T. 11. 4]

本発明化合物及びG 1 3 2 の阻害マウスの抗体産生能に対する作用

IgG-PPC 数 /10 ⁶ 淋巴細胞		
正 マウス群		1613±107 ***
阻害マウス群		740± 40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984± 61 **
	1	1269±112 ***
	3	1258± 82 ***
	10	1004±102 *
	30	909± 64 *
<hr/>		
G 1 3 2	0.3 mg/kg	770± 77
	1	779± 63
	3	805± 97
	10	828± 60
	30	995± 69 **

各値は 7匹の平均値±標準誤差を示す。

阻害マウス群に対する有意差： * p < 0.01, ** p < 0.001

[0023] The example 2 (the Maillard-reaction inhibitor effect) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention in the Maillard reaction of protein and sugar. [0024] It is 10mg/ml to 0.5M phosphate buffer solution (pH 7.4) about the bovine serum albumin (BSA) or lysozyme (LYZ) ** which is protein. It dissolves and the last concentration is 400mM(s) further. The glucose or the fructose was added so that it might become. A 3-oxy-gel mill propionic acid is 100. It added so that it might be set to mug/ml. In addition, the last concentration used the aminoguanidine of 5mM(s) as contrast. The incubation was performed by 37 degreeC under shading, and the fluorescent substance in a reaction-after fixed time product was measured. It is 350nm about excitation light. In the case of 435nm and a fructose, measurement wavelength is 428nm when a glucose is used. It used. They are quinine / 0.1NH₂SO₄ as the standard substance. It used.

[0025] As a result was shown in Table 5, having strong Maillard-reaction depressor effect made clear the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention. The operation intensity was almost of the same grade as the aminoguanidine of 5mM(s).

[0026]

[Table 5]

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.5	67.8	61.9
	アミノグアニン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	80.4	75.5	72.8
	アミノグアニン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.3	59.4	48.6

	アミノグアニジン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオニ酸	82.1	64.4	24.9
	アミノグアニジン	76.0	59.2	22.4

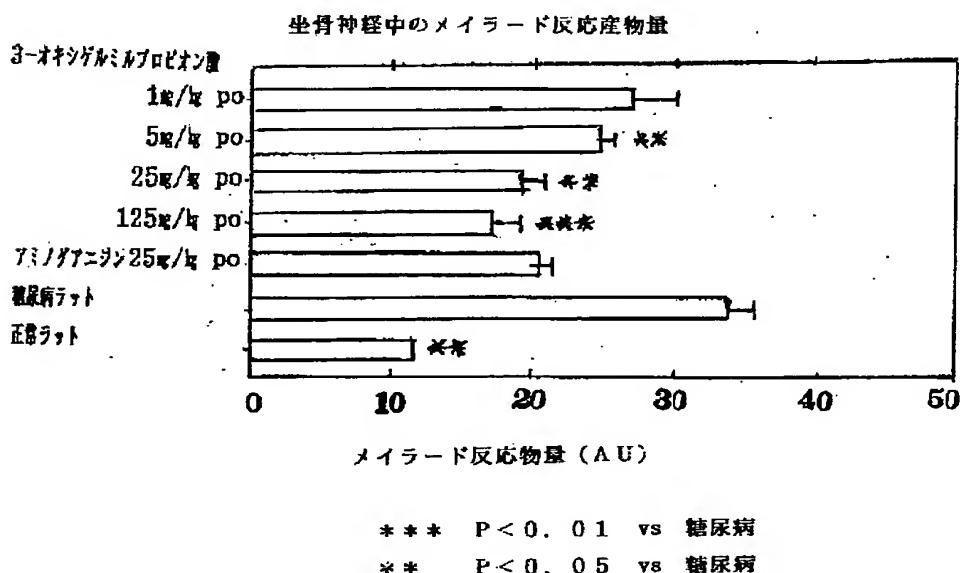
[0027] The example 3 (the Maillard-reaction inhibitor effect) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention to the organization Maillard reaction of the strike REPUTOZO (lysine ST) induction diabetes rat. [0028] It is 50mg/kg about ST to SD rat (weight of about 200g). An intravenous injection is given and diabetes is induced. Internal use of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention was carried out every day in 1, 5, 25, or 125mg/kg. As positive control, it is 25mg/kg about an aminoguanidine. Internal use was carried out every day. It is a collagenase digestion process (it measured in Monnier.V.M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, and 81,583 (1984).) about the Maillard-reaction product of the collagen in-house in the sciatic nerve, the retina, aorta abdominalis, and renal cortex of an after [24 weeks] rat.

[0029] As a result, the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention suppressed production of the Maillard-reaction product of which collagen in-house, and especially the operation was significant in 5, 25, or 125mg/kg. Moreover, it is 25mg/kg about an aminoguanidine. Significant depressor effect was accepted also by the internal use group every day. The result which measured the amount of Maillard-reaction products in the sciatic nerve is shown in Table 6.

[0030]

[Table 6]



[0031]

[Effect of the Invention] this invention is minimum configuration unit (O1/2) 3GeCH₂CH₂COOH and empirical-formula C₆H₁₀germanium 207. It is the Maillard-reaction inhibitor which is shown and which makes a principal component 8 member nature organic germanium compound, and is effective as a treatment agent of the diabetes which considers

especially a Maillard reaction as a cause, and diabetes nature complication.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-59485

(43) 公開日 平成8年(1996)3月5日

(51) Int. C.I.

A 61 K 31/80
31/28

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

ADP

9455-4 C

審査請求 未請求 請求項の数 1

O L

(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平6-201616

(22) 出願日 平成6年(1994)8月26日

(71) 出願人 000144577

株式会社三和化学研究所
愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

(72) 発明者 津井喜一

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
和化学研究所内

(72) 発明者 三谷隆彦

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
和化学研究所内

(72) 発明者 二宮直久

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
和化学研究所内

(74) 代理人 弁理士 田中雅雄

最終頁に続く

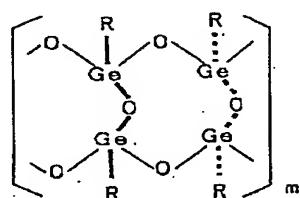
(54) 【発明の名称】 3-オキシゲルミルプロピオン酸化合物を主成分とするメイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

効果を有する。

【構成】

【化1】



(式中 R は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、m はプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差 (36)] を示す)

最小構成単位 (O_1Ge_2) $\text{Ge}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Ge}_2\text{O}_7$

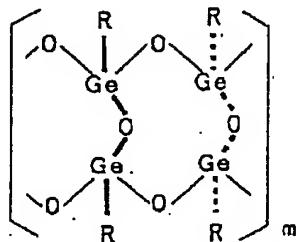
にて示される 3-オキシゲルミルプロピオン酸 8 頸性化合物を主成分とするメイラード反応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の予防及び治療剤を提供する。

【効果】 糖尿病、糖尿病性併発症に対して予防及び治療

【特許請求の範囲】

【請求項1】以下立体構造にて示される3-オキシゲルミルプロピオン酸8員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤

【化1】



(式中Rは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 137 土標準誤差(36)]を示す)

最小構成単位 $(\text{O}_{1/2})_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

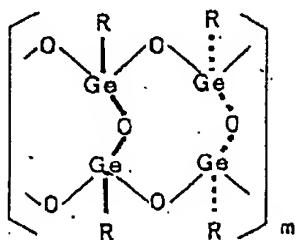
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は以下立体構造にて示される3-オキシゲルミルプロピオン酸8員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤に係る。

【0002】

【化2】



(式中Rは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、mはプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 137 土標準誤差(36)]を示す)

最小構成単位 $(\text{O}_{1/2})_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

【0003】好ましくは前記化合物に作用活性化安定化担体としての糖類あるいはセルロース系高分子性物質ことにヒドロキシプロピルセルロースからなる投与用形態を有す。

【従来技術】3-オキシゲルミルプロピオン酸は複雑な重合性を有し、多用な用途を有するため薬理活性の面から近年極めて注目されている化合物であり、抗白内障用薬剤等としての作用が報告されている。(特許公告昭和63年62492号)

また、カルボキシエチルゲルマニウムセスオキサイドはGe 132として古くから知られ、その12員環構造が報告されている。(J. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976年))ところが、これらの化合物は合成ロットごとに活性が異なっていたり、保存性も悪く、調剤等の操作により活性が低下する等の問題点があった。

【0005】本発明者等は3-オキシゲルミルプロピオン酸の本来の薬理活性の維持と安定的な薬理活性を維持すべく製剤検討を進め、生体摂取後の作用活性状況についても検討を行った結果、3-オキシゲルミルプロピオン酸の安定化剤として各種の物質を発見(特許公開昭和61年65819号)特に、糖類による活性増強物質も見出している(特許公開昭和60年190714号)。

【0006】

【0006】【発明が可決しようとする問題点】カルボキシエチルゲルマニウムセスオキサイドについてはJ. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976年)で構造が特定され。特許公告昭和57年53800号には3-オキシゲルミルプロピオン酸系化合物について各種物質存在の可能性が記載されているが、これらの物質についてはいずれも上述の様な問題点があった。

【0007】本発明者はこの様な3-オキシゲルミルプロピオン酸の合成操作、物理化学的操作の相違による活性上の諸問題を解決すべく、特許公告昭和57年第53800号に記載される化合物をはじめ各種公知の化合物群について追及した結果、各種の立体構造を有する物質の存在を確認した。また、立体構造別にその薬理作用をスクリーニングした結果、これまで本発明者らが

$[(\text{O}_{1/2})_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}]_n$ で現されると考えていた化合物に数種の立体構造体(s~w~c)が存在し活性に相違があることを発見、この内、最も活性が高い薬剤を提供するものである。

【0008】

【問題点を解決するための手段及び作用】本発明は表1~2記載の物理化学的性質を有する。(表中本発明物質は8員性SK818として記載し、表1は光散乱法によ

SK-818の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエスチル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (M_w)		
平均値 (\bar{X})	1.16×10^6	9.29×10^5
標準偏差 (3σ)	$\pm 0.71 \times 10^6$	$\pm 5.72 \times 10^5$
分子式*	$(C_6H_{14}GeO_{3.5})_n$	$(C_6H_4GeO_{3.5})_n$
重量平均重合度 (n)*	548±337	548±337

*n はSK-818の最小構成単位を
($O_{1.5}^-$), GeCH₃, CH₃COOHとした場合の数値

【0010】

* * 【表2】

chemical formula ^{**}	$C_6H_5GeO_{3.5}$
formula weight **	169.66
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 ^{**}
z	4 ^{**}
density (gcm ⁻³)	2.23 ^{**}

- ** SK-818の最小繰り返し単位を
($O_{1.5}^-$), GeCH₃, CH₃COOHとして表示
- ** 格子定数より算出
- ** 格子定数及び測定した密度より算出
- ** 浮遊法にて測定

【0011】

【表3】

一般物性比較

SK-818		Ge-132	
①	H=3.02%、C=21.10%	II=3.01%、C=21.15%	
②	$\lambda_{max} = 192.5\text{nm}$ 、 $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 3.73$	$\lambda_{max} = 192.5\text{nm}$ 、 $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 3.75$	
③	1695cm^{-1} 、 1435cm^{-1} 、 1255cm^{-1} 、 890cm^{-1} 、 805cm^{-1}	1690cm^{-1} 、 1410cm^{-1} 、 1240cm^{-1} 、 905cm^{-1} 、 790cm^{-1} 、 730cm^{-1}	
④	456cm^{-1}	449cm^{-1}	
⑤	$2\theta = 6.5^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ, 21.0^\circ$ 22.3°	$2\theta = 7.6^\circ, 15.6^\circ, 19.2^\circ, 20.6^\circ$ $22.0^\circ, 26.0^\circ$	
⑥	$\delta_{\text{ppm}} : 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.6, \text{Ge}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ (D ₂ O) 1.61(2\text{H}, \text{t}, J=7.6, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)	$\delta_{\text{ppm}} : 2.89(2\text{H}, \text{t}, J=7.6, \text{Ge}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ (D ₂ O) 1.61(2\text{H}, \text{t}, J=7.6, Ge-CH ₂ -CH ₂ -)	
⑦	$\delta_{\text{ppm}} :$ 181.87 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.24, 29.79, 30.88 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 18.38, 16.95, 18.41 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)	$\delta_{\text{ppm}} :$ 181.30 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.43 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 15.68 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)	
⑧	ピーク頂点 252°C $\Delta H = 48.4\text{cal/g}$	ピーク頂点 189°C, 282°C $\Delta H = 46.8\text{cal/g}$	
⑨	針状結晶	無定形	
⑩	1.57%	1.17%	

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥¹H NMRスペクトル(液体)⑦¹³C NMR(固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

【0012】本発明による3-オキシゲルミルプロピオニ酸を実際ヒトに投与する場合は、本発明物質を0.005～5重量%に対して作用活性化安定化担体を0.005～5重量%を含むように調製された作用活性化組成物として使用されることが好ましく、メイラード反応阻害剤として提供される。

【0013】作用活性化安定化担体としては、糖類(特に乳糖、ショ糖、デキストラン類)がセルロース系高分子性物質としてはヒドロキシプロピルセルロースが、天然性高分子性物質としてはアルブミン等が使用される。さらには、これらに一般に使用されている直接的治療効果の高い薬剤類(ウイルス性肝炎であれば抗ウイルス剤が、アレルギー性疾患であれば抗アレルギー剤が、癌であれば抗癌剤類)を混合製剤化することもでき、この場合は直接的治療効果の高い薬剤類の毒性が軽減され有効な治療効果が期待できる。

与する場合の投与量としては、剤型、患者の年齢等に依存するが、1～1500mgの範囲内であり、成人(体重50kg)に対する経口投与では150mg/日が好ましい。

【0015】

【実施例】以下には本発明物質の製造例、薬効薬理試験例、製剤例をあげ本発明を更に詳細に説明する。

【0016】製造例

252g(1モル)の3-アントリクロロゲルミルプロピオニ酸をエチルアルコール2リットル中に溶解させ、この溶液温を20度Cに保ちつつ水1.5リットルを数時間をかけて添加する。一昼夜放置した後、吸引濾過により結晶を濾取し、アセトンにて洗浄し減圧乾燥する事により、收率90%で3-オキシゲルミルプロピオニ酸重合体を得た。得られた本発明化合物を光散乱法により分子量を測定、粉末X線回折により格子定数を求めた。結果

温度で乾燥後粉末または粒状の組成物を得た。

【0018】製剤例

* 錠剤

* 以下处方で圧縮錠剤を調整した。

3-オキシゲルミルプロピオニ酸重合体	10.0
乳糖	159.2
CMC-Na	8.0
蜂窓無水ケイ酸	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.8
	180.0 mg

【0019】薬効薬理試験例1 (本発明物質の既知物質との比較有用性)

a)目的 本発明化合物の担癌マウスの抗体産生能に対する作用を公知のCarboxyethylgelmanium sesquioxide (Ge 132) と比較する。

【0020】b)操作

7週齢 BALB/c 系マウスに Sarcoma-180細胞 2×10^6 個を皮下移植し、移植9日後より本発明化合物及びGe 132を0.3, 1, 3, 10 及び30mg/kg/日の用量で 5日間連続投与した。最終投与翌日に羊赤血球 (SRBC) 2×10^8 個を静注感作し、感作 4日後に脾臓を摘出して脾細胞中の抗 SRBC IgM-PFC 数を測定した。

※【0021】c)結果及び考察

10 表4に本発明化合物及びGe 132の抗体産生能に対する試験結果を示した。本発明化合物は 0.3mg/kg 以上で担癌で低下した PFC数を有意に増強し、1 ~ 3mg/kgで最大になった。10mg/kgまで有意な増強作用が認められた。Ge 132では 30mg/kgで有意な作用が認められたのみであった。以上、本発明化合物は担癌で低下した抗体産生能を増強し、既知物質であるGe 132と比較すると有用性は 100倍程度高いと考えられる。

【0022】

【表4】

本発明化合物及びGe 132の担癌マウスの抗体産生能に対する作用

IgM-PFC 数 / 10^6 脾細胞		
正常マウス群		1013 ± 107 ***
担癌マウス群		740 ± 40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984 ± 61 **
	1	1269 ± 112 ***
	3	1258 ± 82 ***
	10	1004 ± 102 *
	30	909 ± 64 *
Ge 132		
	0.3 mg/kg	770 ± 77
	1	779 ± 63
	3	805 ± 97
	10	826 ± 60
	30	995 ± 69 **

各値は 7匹の平均値 ± 標準誤差を示す。

担癌マウス群に対する有意差: * p < 0.01, ** p < 0.001

【0023】薬効薬理試験例2 (メイラード反応阻害剤効果)

蛋白質と糖とのメイラード反応における本発明による3-オキシゲルミルプロピオニ酸の阻害作用

【0024】蛋白質であるウシ血清アルブミン (BS)

A) またはリゾチーム (LYZ) を0.5Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) に10mg/ml 溶解し、更に最終濃度が400mM になるようグルコースまたはフルクトースを添加した。3-オキシゲルミルプロピオニ酸は、100 μg/ml になるように加えた。なお、対照として最終濃度が5mMのアミノグアニジンとほぼ同程度であった。

のアミノグアニジンを用いた。遮光下、37°Cでイン

40 キュベーションを行い、一定時間後反応産物中の蛍光物質を測定した。励起光を350nm で、測定波長はグルコースを用いた場合435nm、フルクトースの場合428nm を用いた。標準物質としてキニーネ/0.1 NH₂SO₄ を用いた。

【0025】結果は表5に示すように、本発明による3-オキシゲルミルプロピオニ酸は強いメイラード反応抑制効果を持つ事が判明した。その作用強度が5mMのアミノグアニジンとほぼ同程度であった。

【0026】

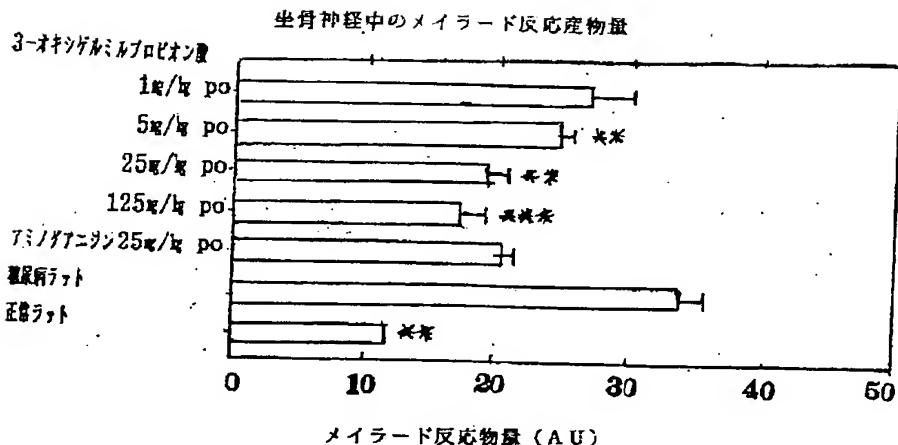
【表5】

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシグルタル酸オルニン	72.5	67.8	61.9
	アラニン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシグルタル酸オルニン	80.4	75.5	72.8
	アラニン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシグルタル酸オルニン	72.3	59.4	48.6
	アラニン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシグルタル酸オルニン	82.1	64.4	24.9
	アラニン	76.0	59.2	22.4

【0027】薬効薬理試験例3 (メイラード反応阻害剤効果)

ier. V. M. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583 (1984) にて測定した。



*** P < 0.01 vs 糖尿病

** P < 0.05 vs 糖尿病

【0031】

【発明の効果】本発明は最小構成単位 ($O_1C_2H_2$)₃COCH₂CH₂COOH、実験式 $C_6H_{10}Ge_2O_7$ で示される、8員性有機ゲルマニウム化合物を主成分 *

*とするメイラード反応阻害剤であり、特にメイラード反応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の治療剤として有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 石渡義郎

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
和化学研究所内